

Nitroglycerin, propellant gas-free spray prepn. - stored in container in which the steel parts are made of V4A series steels to inhibit nitroglycerin decomposition

Publication number: DE4112303
Publication date: 1992-10-22
Inventor: ZERBE HORST DR (DE); GRUEN CHRISTIANE (DE)
Applicant: MINNESOTA MINING & MFG (US)
Classification:
- **International:** A61K9/00; A61K9/12; A61K9/00; A61K9/12; (IPC1-7)
A61K9/12
- **European:** A61K9/00M18D
Application number: DE19914112303 19910415
Priority number(s): DE19914112303 19910415

Report a data error here

Abstract of DE4112303

A nitroglycerine-contg. propellant gas free spray prepn. contg. 0.1-5 wt.% active ingredient, a solvent and opt. conventional pharmaceutical auxiliaries uses a special steel in the dosing device. The steel is (a) a CrNiMo steel contg. 16-28% Cr, 10-35% Ni and 2-7% Mo, opt. with the conventional content of Ti, Nb, N and/or Cu used in austenitic stainless steels; (b) a CrNiH steel contg. 17-19% Cr, 9.0-11.5% Ni and 0.12-0.20% H; (c) a CrNi steel contg. 24-26% Cr and 20-22% Ni; (d) a CrNiSi steel contg. ca. 18% Cr, ca 15% Ni and ca 4% Si; or (e) NiCrAlTi steel contg. 20-23% Cr, 32-35% Ni, 0.15-0.45% Al and Ti is at least 8 x % (C+H) is less than 0.60. USE/ADVANTAGE - The spray prepn. can be used buccally in the treatment of Angina pectoris. The use of the special steels as the steel component (e.g. in the valve) of the dosing device gives better stability of the active ingredient. The decomposition of the nitroglycerine which normally occurs in propellant gas free prepn. is inhibited by replacing the V2A-steels conventionally used with the special steels listed.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 12 303 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁵:
A61K 9/12

⑳ Aktenzeichen: P 41 12 303.4
㉔ Anmeldetag: 15. 4. 91
㉓ Offenlegungstag: 22. 10. 92

DE 41 12 303 A 1

⑦1 Anmelder:
Minnesota Mining & Mfg. Co., Saint Paul, Minn., US

⑦4 Vertreter:
Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys.
Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Hermann, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Schmidt, J.,
Dipl.-Ing.; Jaenichen, H., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte; Tremmel, H., Rechtsanw., 8000
München

⑦2 Erfinder:
Zerbe, Horst, Dr., 4282 Velen, DE; Grün, Christiane,
4421 Reken, DE

⑤4 Nitroglycerinhaltiges treibgasfreies Spraypräparat mit Stahlbestandteilen der Dosiervorrichtung aus
CrNiMo-Stahl

⑤7 Gegenstand der Erfindung ist ein nitroglycerinhaltiges,
treibgasfreies Spraypräparat zur bukkalen Anwendung, das
infolge der Verwendung eines besonderen Stahlmaterials für
die Stahlbestandteile der Dosiervorrichtung verbesserte
Stabilität des Wirkstoffs aufweist.

DE 41 12 303 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein nitroglycerinhaltiges treibgasfreies Spraypräparat zur bukkalen Anwendung, das infolge der Verwendung eines besonderen Stahlmaterials für die Stahlbestandteile der Dosiervorrichtung verbesserte Stabilität des Wirkstoffs aufweist.

Die sublinguale, translinguale oder bukkale Applikation von Nitroglycerin-Präparaten zur Kupierung eines akuten Angina Pectoris Anfalles ist seit Jahren bekannt. Infolge der physikalischen und chemischen Eigenschaften der Substanz erfolgt die Resorption durch die Mundschleimhaut hindurch sehr schnell. Besonders die obengenannten Formen der Applikation haben den Vorteil eines schnellen Wirkungseintritts und einer deutlichen Verringerung des First Paß Effektes.

Im Stand der Technik sind eine Reihe von Formulierungen beschrieben, mit deren Hilfe Nitroglycerin in Form einer Sprayformulierung, z. B. sublingual, pulmonal oder bukkal appliziert wird. So beschreibt DE-A-32 46 081 ein Nitroglycerinspray mit 60 bis 95 Gew.-% Treibgas zur sublingualen Applikation, während GB-A-9 70 027 Aerosole zur die pulmonale Anwendung mit einem Treibgasgehalt von 20 bis 95 Gew.-% offenbart.

Die zur Herstellung dieser oder ähnlicher Systeme verwendeten Treibgase sind üblicherweise fluorierte oder chlorierte Kohlenwasserstoffe oder Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW). Treibgase dieser oder ähnlicher Art sind in jüngerer Zeit allgemein als ozonschichtschädigend erkannt worden. Ebenso ist ein nachteiliger Effekt von üblichen Treibgasen auf das Austrocknen der Schleimhäute bekannt.

Es sind deshalb bereits nitroglycerinhaltige, treibgasfreie Aerosolpräparate mit einem Gehalt an 0,1 bis 4 Gew.-% Nitroglycerin, 51 bis 90 Gew.-% aliphatischem Alkohol mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und 10 bis 49 Gew.-% Polyalkylenglykol mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen in den Alkyleneinheiten und einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 bis 4000 und/oder 2 oder 3 Hydroxygruppen aufweisenden Alkoholen mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen vorgeschlagen worden (DE-A-39 22 650).

An Stelle der Polyalkylenglykol-Komponente kommt für treibgasfreie Präparate auch die Verwendung der aus der DE-A-32 46 081 bekannten Triglyceride von vorzugsweise gesättigten Fettsäuren oder von Neutralölen in Betracht. Bei den treibgasfreien Präparaten treten jedoch überraschenderweise Probleme mit der Stabilität des Wirkstoffes auf, die bei den FCKW-haltigen Präparaten nicht bekannt waren. Untersuchungen haben gezeigt, daß das zur die Stahlbestandteile der Dosiervorrichtungen verwendete Stahlmaterial — üblicherweise ein CrNi-Stahl der V2A-Reihe — in den treibgasfreien Präparaten eine Zersetzung des Nitroglycerins verursacht, während dies in den FCKW-haltigen Präparaten nicht der Fall ist. Die genaue Ursache zur die Instabilität des Wirkstoffes in den treibgasfreien Präparaten, die in Berührung mit V2A-Stahl stehen, ist zwar nicht bekannt; es kann jedoch angenommen werden, daß Bestandteile des Präparates den V2A-Stahl zumindest geringfügig angreifen und dabei Produkte entstehen, die ihrerseits die Zersetzung des Nitroglycerins beschleunigen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein nitroglycerinhaltiges treibgasfreies Spraypräparat für die bukkale Anwendung bereitzustellen, in dem der Wirkstoff keiner nennenswerten Zersetzung unterliegt und das unter Wirksamkeitsaspekten mit handelsüblichen Präparaten vergleichbar ist. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein nitroglycerinhaltiges, treibgasfreies Spraypräparat mit einer Dosiervorrichtung, enthaltend 0,1 bis 5 Gew.-% Wirkstoff, ein Lösungsmittel und gegebenenfalls übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Stahlbestandteile der Dosiervorrichtung aus einem CrNiMo-Stahl mit 16 bis 28% Cr, 10 bis 35% Ni und 2 bis 7% Mo, gegebenenfalls mit den in austenitischen nichtrostenden Stählen üblichen Gehalten an Ti, Nb, N und/oder Cu, aus einem CrNiH-Stahl mit 17 bis 19% Cr, 9,0 bis 11,5% Ni und 0,12 bis 0,20% N, einem CrNi-Stahl mit 24 bis 26% Cr und 20 bis 22% Ni, einem CrNiSi-Stahl mit etwa 18% Cr, etwa 15% Ni und etwa 4% Si, oder aus einem NiCrAlTi-Stahl mit 20 bis 23% Cr, 32 bis 35% Ni, 0,15 bis 0,45% Al und $Ti \geq 8 \times \% (C + H) < 0,60$ bestehen.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem die Verwendung eines CrNiMo-Stahls mit 16 bis 28% Cr, 10 bis 35% Ni und 2 bis 7% Mo, gegebenenfalls mit den in austenitischen nichtrostenden Stählen üblichen Gehalten an Ti, Nb, N und/oder Cu, eines CrNiH-Stahls mit 17 bis 19% Cr, 9,0 bis 11,5% Ni und 0,12 bis 0,20% H, eines CrNi-Stahls mit 24 bis 26% Cr und 20 bis 22% Ni, eines CrNiSi-Stahls mit etwa 18% Cr, etwa 15% Ni und etwa 4% Si, oder eines NiCrAlTi-Stahls mit 20 bis 23% Cr, 32 bis 35% Ni, 0,15 bis 0,45% Al und $Ti \geq 8 \times \% (C + N) < 0,60$ zur Herstellung der Stahlbestandteile einer Dosiervorrichtung für ein nitroglycerinhaltiges, treibgasfreies Spraypräparat.

Bei der erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Lösung handelt es sich um eine Lösung, wobei der Nitroglyceringehalt variieren kann, aber üblicherweise zwischen 0,1 und 5 Gew.-% liegt. Bevorzugt werden Nitroglycerin-Konzentrationen zwischen 0,4 und 1,0 Gew.-%. Als Lösungsmittel können aliphatische Alkohole mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen allein oder als Gemische in Konzentrationen von 50 bis 95, vorzugsweise 80 bis 87 Gew.-% eingesetzt werden. Zur Geschmacksmaskierung können dem Fachmann bekannte Substanzen, wie Menthol, Vanillin oder Fenchelöl eingesetzt werden. Gebräuchliche pharmazeutische Hilfsstoffe für Nitroglycerin-Zubereitungen sind Fette und Öle. Vorzugsweise werden Triglyceride von gesättigten Fettsäuren eingesetzt, auch sind Paraffinöle und natürliche Öle geeignet.

Die erfindungsgemäßen Nitroglycerin-Lösungen werden in dem Fachmann bekannten Gefäßen, wie Aluminium-Monoblock-Flaschen oder Glasflaschen, abgefüllt. Insbesondere eignen sich innen lackierte Alu-Monoblock-Flaschen, UV-Licht undurchlässige Gläser sowie entsprechend lackierte Glasflakons.

Die für das Spraypräparat verwendeten Gefäße weisen eine Dosiervorrichtung auf, beispielsweise eine übliche Pumpeinrichtung für treibgasfreie Spray-, Abgabe- und Dosiervorrichtungen. Die Stahlbestandteile der handelsüblichen Pumpen für pharmazeutische Zwecke — ebenso wie die Ventile üblicher FCKW-haltiger Spraydosen — bestehen im allgemeinen aus V2A-Stahl, d. h. aus einem CrNi-Stahl mit 17 bis 20% Cr und 8,5 bis 12,5% Ni. Untersuchungen im Rahmen der Erfindung haben nun gezeigt, daß die Zersetzung des Nitroglycerins,

DE 41 12 303 A1

die in treibgasfreien Spraypräparaten auftritt, überraschenderweise dadurch verhindert werden kann, daß anstelle des V2A-Stahls bestimmte CrNiMo-Stähle oder verwandte Stahlsorten mit besonders hoher Beständigkeit als Material für die Stahlbestandteile der Dosiervorrichtung verwendet werden.

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Stähle sind austenitische nicht-rostende Stähle mit besonders hohen Beständigkeits-Eigenschaften. Unter den vorstehend durch ihre Zusammensetzung definierten, erfindungsgemäß geeigneten Stählen sind die Stähle mit folgenden Werkstoffnummern nach DIN 17 007 besonders bevorzugt:

Werkstoff-Nr. nach DIN 17 007	Kurznamen nach DIN 17 006	Werkstoff-Nr. nach DIN 17 007	Kurznamen nach DIN 17 006
1.4401	X 5 CrNiMo 17 122	1.4573	X 6 CrNiMoTi 1812
1.4404	X 2 CrNiMo 17 132	1.4583	X 6 CrNiMoNb 1812
1.4571	X 6 CrNiMoTi 17 122	1.4465	X 1 CrNiMoN 25 252
1.4580	X 6 CrNiMoNb 17 122	1.4577	X 5 CrNiMoTi 2525
1.4436	X 5 CrNiMo 17 133	1.4506	X 4 NiCrMoCuTi 20 182
1.4435	X 2 CrNiMo 18 143	1.4505	X 4 NiCrMoCuNb 20 182
1.4438	X 2 CrNiMo 18 164	1.4586	X 5 NiCrMoCuNb 2218
1.4311	X 2 CrNiN 1810	1.4529	X 1 NiCrMoCuN 25 206
1.4406	X 2 CrNiMoN 17 122	1.4539	X 1 NiCrMoCu 2520
1.4429	X 2 CrNiMoN 1813	1.4361	X 2 CrNiSi 1815
1.4439	X 2 CrNiMoN 17 135	1.4558	X 2 NiCrAlTi 3220
1.4335	X 1 CrNi 2521	1.4563	X 1 NiCrMoCu 31 274

Besonders bevorzugt ist der Stahl mit der Werkstoffnummer 1.4539 gemäß DIN 17 007.

Aus den genannten Stahlsorten sollen alle Stahlbestandteile der Dosiervorrichtung gefertigt sein. Dies sind insbesondere die Feder und gegebenenfalls die Kugel dieser Vorrichtung.

Die Erfindung wird nun anhand von Rezepturbeispielen sowie Stabilitäts- und Wirksamkeitsprüfungen näher erläutert.

Rezepturbeispiel 1

Nitroglycerin	0,05 g
Ethanol (96% unvergällt)	8,45 g
Miglyol	<u>1,50 g</u>
insgesamt	10,00 g

Nitroglycerin pharmazeutischer Qualität wird in Miglyol eingearbeitet und mit Ethanol vermischt. Die Lösung wird zur Verhinderung einer Photokatalyse in gegen UV-Licht beständige Behälter, wie eingefärbte Glasflaschen, abgefüllt, auf die Pumpen aufgesetzt werden, deren Stahlbestandteile aus dem Stahl mit der Werkstoffnummer 1.4539 gemäß DIN 17 007 bestehen.

Rezepturbeispiel 2

Nitroglycerin	0,05 g
Ethanol (96% unvergällt)	8,40 g
Miglyol	1,50 g
Fenchel	<u>0,05 g</u>
insgesamt	10,00 g

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Stabilitätsprüfungen

Durch Prüfung der Stabilität des Wirkstoffes wurde nachgewiesen, daß der im Stand der Technik in den Dosierungsvorrichtungen verwendete V2A-Stahl zu einem erhöhten Abbau des Nitroglycerins führt, der durch Verwendung eines CrNiMo-Stahls gemäß dem Vorschlag der vorliegenden Erfindung weitgehend verhindert werden kann. Die Prüfung auf Zersetzungsprodukte des Nitroglycerins erfolgte dünnschichtchromatographisch nach folgendem Verfahren:

Durchführung der Prüfung auf Nitroglycerin-Zersetzungsprodukte

Die Prüfung erfolgt in Anlehnung an die USP-Methode Diluted Nitroglycerin, Seite 952 USPXXII.
DC-Fertigplatte: Kieselgel

DE 41 12 303 A1

Der Auftrag erfolgt punktförmig (Abstand je 2 cm).
 Fließmittel: n-Heptan/Methylethylketon (60/30 V/V)
 Laufstrecke: etwa 8 cm
 Laufzeit: etwa 20 Minuten

Nachweis der Produkte

Nach Trocknung an der Luft wird die DC-Platte zunächst unter UV-Licht bei 254 und 366 nm betrachtet. Anschließend wird mit 1%iger Diphenylamin-Lösung besprüht und jeweils 10 Minuten mit der UV-Lampe bestrahlt. Hierbei werden die Substanzen als grün-braune Flecken sichtbar.

Auswertung

RF-Werte:

15 Glycerintrinitrat: ca. 0,53
 Glycerindinitrat: ca. 0,45
 Glycerinmononitrat: ca. 0,36
 Nachweisgrenze: 0,03 g (0,15% Zersetzung)

20 Anhand der Testreihe wird die Konzentration der Zersetzungsprodukte in der Probelösung abgeschätzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle I dargestellt.

Tabelle I

Stabilität NTG Pumpspray

Lagerdauer (Monate)	Lagerbedingung	Abbauprodukte (Mono- und Dinitrate), % in den Chargen:		
		890 601 ¹⁾	900 506 ²⁾	900 507 ²⁾
3	4°C	—	—	—
3	Raumtemp.	0,3	—	—
3	25°C/75%	0,3	—	—
35	30°C	0,3	—	—
3	40°C	0,5	—	—

¹⁾ Pumpe mit V2A-Stahlfeder²⁾ Pumpe mit NiCrMoCu-Stahlfeder

40 Dieses Ergebnis wurde durch zusätzliche Haltbarkeitsuntersuchungen bestätigt, bei denen Federn aus einem V2A-Stahl und aus einem NiCrMoCu-Stahl mit etwa 25% Ni, etwa 20% Cr, etwa 4,5% Mo und etwa 1,75% Cu (Werkstoff Nr. 1.4539 nach DIN 17 007) in Wirkstofflösungen inkubiert und thermisch belastet wurden.

Durchführung der Inkubations-Versuche

Je 3 Federn aus den zwei vorstehend genannten Stahlsorten wurden 4 Wochen in einem Glasgefäß in einer ethanologischen Nitroglycerin-Lösung gemäß Rezepturbeispiel 1 belassen.

Der Wirkstoffgehalt der Lösung wurde bei Einlagerung der Proben und nach Ablauf der 4 Wochen hochdruckflüssigkeitschromatographisch bestimmt.

Bestimmung des Wirkstoffs

Die Prüfung erfolgte durch HPLC.

Chromatographische Bedingungen

60 Säule: C₁₈ Reversed-Phase
 Mobile Phase: Acetonitril/H₂O (35:65)
 Detektion: 220 nm, UV
 Injektionsvolumen: 20 µl
 Flußrate: 2 ml/min

DE 41 12 303 A1

HPLC-Geräte

Autosampler:	SP ¹ 8775 (1 = Spectra Physics)
Integrator:	SP 4270
Detektor:	SP 8490
Pumpe:	SP 8810

5

Probenvorbereitungen

Mit einer Pasteur-Pipette werden 5 g der Spraylösung in einem 50 ml Meßkolben eingewogen. Mit einer 10 : 1 Mischung von Acetonitril und H₂O wird bis auf 50 ml aufgefüllt und die Lösung wird mehrmals geschüttelt. Die Probenlösung wird in ein HPLC-Vial abgefüllt und mit Hilfe eines Autosamplers werden 20 µl in den Chromatographen eingespritzt.

10

Auswertung

15

Es wird eine externe Standardmethode mit elektronischer Peakflächenintegration verwendet.

Retentionszeiten (NTG) : ca. 8,0 min

Ergebnis

20

Im Vergleich V2A- zu NiCrMoCu-Stahlfeder lag die Gehaltsabnahme nach 4 Wochen bei der V2A-Feder um einen Faktor von etwa 3,5 höher. Als Ergebnis kann festgehalten werden, daß sich die beschriebenen Nitroglycerin-Lösungen mit NiCrMoCu-Stahlfedern deutlich stabiler verhalten. Die Einzeldaten sind in Tabelle II aufgeführt.

25

Tabelle II

Inkubationsrest: Vergleich V2A/NiCrMoCu-Stahlfeder

Federtyp	Restgehalt NTG nach 4 Wochen (%) / 60°C
NiCrMoCu-Stahl	63,2
V2A-Stahl	17,7

30

Wirksamkeitsprüfung

35

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen nitroglycerinhaltigen Spraypräparates mit der Rezeptur gemäß Beispiel 1 wurde im Rahmen einer Pharmakodynamikstudie überprüft.

Erläuterung

40

Die peripher-vaskulären Effekte (Reduktion der Vor- und Nachlast über eine Vasodilatation der venösen Kapazitäts- und der arteriolen Widerstandsgefäße) des Nitroglycerins lösen typische Veränderungen der Fingerplethysmographie (Registrierung einer Fingerpulscurve bei behindertem venösem Rückstrom) aus. Die Amplitude der systolischen Auslenkung (a-Welle) nimmt zu, das Tal (c-Inzisur) zwischen systolischer und diastolischer Auslenkung wird tiefer und der Quotient c/a nimmt ab. Nach Verabreichung von 0,8 mg Nitroglycerin aus dem erfindungsgemäßen Spraypräparat fällt der mediane c/a Quotient im Vergleich zum Ausgangswert schon nach 2 Minuten um mehr als 20%, der Maximaleffekt (Abnahme des c/a Quotienten um 35%) wird innerhalb von 10 Minuten nach Applikation erreicht. 30 Minuten nach Applikation kehrt der c/a-Quotient auf das Niveau von 3 Minuten zurück. Auch nach 60 Minuten p.a. ist eine Restvasodilatation erhalten. Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, ist der Zeitverlauf des medianen c/a Quotienten vom Verum deutlich vom Placebo unterschiedlich.

45

50

Patentansprüche

1. Nitroglycerinhaltiges, treibgasfreies Spraypräparat mit einer Dosiervorrichtung, enthaltend 0,1 bis 5 Gew.-% Wirkstoff, ein Lösungsmittel und gegebenenfalls übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Stahlbestandteile der Dosiervorrichtung aus einem CrNiMo-Stahl mit 16 bis 28% Cr, 10 bis 35% Ni und 2 bis 7% Mo, gegebenenfalls mit den in austenitischen nichtrostenden Stählen üblichen Gehalten an Ti, Nb, N und/oder Cu, aus einem CrNiN-Stahl mit 17 bis 19% Cr, 9,0 bis 11,5% Ni und 0,12 bis 0,20% H, einem CrNi-Stahl mit 24 bis 26% Cr und 20 bis 22% Ni, einem CrNiSi-Stahl mit etwa 18% Cr, etwa 15% Ni und etwa 4% Si, oder aus einem NiCrAlTi-Stahl mit 20 bis 23% Cr, 32 bis 35% Ni, 0,15 bis 0,45% Al und Ti $\geq 8 \times \% (C + N) < 0,60$ bestehen.
2. Spraypräparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stahlbestandteile aus einem Stahl der V4A-Reihe bestehen.
3. Spraypräparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stahlbestandteile aus einem NiCrMoCu-Stahl mit 24 bis 26% Ni, 19 bis 21% Cr, 4 bis 5% Mo und 1,5 bis 2,0% Cu bestehen.
4. Spraypräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Stahlbe-

55

60

65

standteilen um die Feder und gegebenenfalls die Kugel der Pumpvorrichtung handelt.

5. Spraypräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Ethanol ist.

6. Verwendung eines CrNiMo-Stahls mit 16 bis 28% Cr, 10 bis 35% Ni und 2 bis 7% Mo, gegebenenfalls mit den in austenitischen nichtrostenden Stählen üblichen Gehalten an Ti, Nb, N und/oder Cu, eines CrNiN-Stahls mit 17 bis 19% Cr, 9,0 bis 11,5% Ni und 0,12 bis 0,20% N, eines CrNi-Stahls mit 24 bis 26% Cr und 20 bis 22% Ni, eines CrNiSi-Stahls mit etwa 18% Cr, etwa 15% Ni und etwa 4% Si, oder eines NiCrAlTi-Stahls mit 20 bis 23% Cr, 32 bis 35% Ni, 0,15 bis 0,45% Al und $Ti \geq 8 \times \% (C + N) < 0,60$ zur Herstellung der Stahlbestandteile einer Dosiervorrichtung für ein nitroglycerinhaltiges, treibgasfreies Spraypräparat.

7. Verwendung eines Stahls der V4A-Reihe für den Zweck gemäß Anspruch 6.

8. Verwendung eines NiCrMoCu-Stahls mit 24 bis 26% Ni, 19 bis 21% Cr, 4 bis 5% Mo und 1,5 bis 2,0% Cu für den Zweck gemäß Anspruch 6.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

— Leerseite —

FIG. 1

Zeitverlauf des medianen c/a - Quotienten
eines Kollektivs von 15 gesunden Probanden

